

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ATENOLOL: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR

Vivia Buzzi*
Kleber Rosseto*
Melissa Zétola**
Bianca Ramos Pezzini**
Giovana Carolina Bazzo**

BUZZI, V.; ROSSETO, K.; ZÉTOLO, M.; PEZZINI, B. R.; BAZZO, G. C. Avaliação da qualidade de comprimidos de atenolol: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 10, n. 3, p. 119-122, set./dez. 2006.

RESUMO: No presente estudo foram avaliadas sete especialidades farmacêuticas sob a forma de comprimidos, contendo 50 mg de atenolol. As amostras foram designadas como A (medicamento de referência), B, C, D, E, F (medicamentos similares) e G (medicamento genérico). Foi realizada avaliação das características físico-químicas dos comprimidos através dos ensaios de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, determinação do teor de ativo e tempo de dissolução. De acordo com os resultados obtidos, pôde-se verificar que todas as amostras de comprimidos de atenolol analisadas no presente trabalho encontraram-se dentro das especificações estabelecidas para os mesmos, considerando os ensaios realizados.

PALAVRAS-CHAVE: Atenolol. Comprimidos. Qualidade. Genérico. Similar.

QUALITY EVALUATION OF THE ATENOLOL TABLETS: A COMPARATIVE STUDY OVER REFERENCES MEDICINES, GENERIC AND SIMILARS MEDICINES

BUZZI, V.; ROSSETO, K.; ZÉTOLO, M.; PEZZINI, B. R.; BAZZO, G. C. Quality evaluation of the atenolol tablets: a comparative study over references medicines, generic and similars medicines. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 10, n. 3, p. 119-122, set./dez. 2006.

ABSTRACT: Seven 50mg athenolol tablet pharmaceuticals were evaluated in the present study. The samples were assigned as A (reference medicine), B, C, D, E and F (similars medicines) and G (generic medicine). The evaluation of the physical-chemical characteristics of the tablets was carried out by the assays considering variation of weight, hardness, friability, disintegration, determination of the drug content, and dissolution. According to the results considering the assays carried out, it was verified that all the analyzed samples comply with the specifications established for them,

KEYWORDS: Atenolol. Tablets. Quality. Generic. Similars.

Introdução

A hipertensão arterial é uma das doenças que mais afeta a população brasileira. Estima-se que no Brasil existam de 15 a 20 milhões de pessoas com hipertensão arterial (BRASIL, 2006). Em muitos casos é necessário o tratamento com agentes anti-hipertensivos e muitos pacientes fazem uso contínuo destes medicamentos para controlar a pressão arterial. Entre os fármacos utilizados no tratamento da hipertensão encontra-se o atenolol, pertencente à classe dos β -bloqueadores. No mercado nacional, o atenolol é comercializado na forma de comprimidos. O Atenol® (Astra Zeneca) é o medicamento de referência, sendo que se encontram disponíveis diversos produtos genéricos e similares do mesmo.

Nos últimos anos, diversos trabalhos vêm sendo publicados relatando problemas relacionados à qualidade de medicamentos comercializados no mercado nacional,

especialmente quanto aos ensaios de dissolução, fato este que pode comprometer a eficácia terapêutica do medicamento e o tratamento do paciente. Entre os trabalhos que já foram realizados podem citar a avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de diclofenaco sódico (FERRAZ et al., 2000) e de comprimidos de ampicilina (FERRAZ; CONSIGLIERI; STORPIRTIS, 1998), bem como a avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de amoxicilina (CAIAFFA et al., 2002), nifedipino (MIOTTO Jr.; ADAMS, 2004) e piroxicam (ZARBIELLI; MACEDO; MENDEZ, 2006).

Diversos fatores podem comprometer a qualidade dos medicamentos, como: a utilização de matérias-primas e material de embalagem de má qualidade ou incompatíveis; a adoção de processos de fabricação inadequados; a inobservância das boas práticas de fabricação; o armazenamento ou manuseio inadequado, além de outras condições que podem afetar a sua estabilidade (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000; SHARP, 2000; GENNARO,

*Farmacêuticos. Ex-alunos do curso de Farmácia Industrial da UNIVILLE.

**Professoras do curso de Farmácia da UNIVILLE. E-mail: gbazzo@uol.com.br.

Endereço para correspondência: Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE; Departamento de Farmácia; Campus Universitário - Bom Retiro, CEP: 89201-972, Joinville - Santa Catarina.

2000; LACHMAN; LIBERMAN; KANIG, 2001).

Diante do exposto, viu-se a necessidade de se avaliar a qualidade dos medicamentos fabricados por laboratórios farmacêuticos nacionais e que se encontram disponíveis em farmácias de dispensação. Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de atenolol provenientes de 7 (sete) laboratórios nacionais (medicamento de referência, cinco amostras de medicamentos similares e uma amostra de medicamento genérico) através dos ensaios de peso médio, dureza, friabilidade, determinação do teor de ativo, tempo de desintegração e tempo de dissolução.

Material e método

Para a realização deste estudo foram utilizados comprimidos contendo 50 mg de atenolol, provenientes de sete laboratórios nacionais, obtidos em farmácias de dispensação. De cada laboratório foram adquiridos comprimidos de um mesmo lote de fabricação. As amostras foram designadas como: A (referência), B, C, D, E, F (similares, provenientes de cinco laboratórios distintos) e G (genérico). Comprimidos provenientes de cada laboratório foram submetidos aos seguintes ensaios:

Peso médio: Foi realizado de acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988). Utilizaram-se 20 comprimidos de cada laboratório, os quais foram pesados, por adição, em balança analítica.

Dureza: Determinou-se a dureza de 10 comprimidos de cada laboratório, em durômetro da marca NOVA ÉTICA (F. Bras. IV, 1988).

Friabilidade: Este ensaio foi realizado de acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988), utilizando 10 comprimidos, em um friabilômetro tipo ROCHE, marca NOVA ÉTICA.

Tempo de desintegração: Para a realização deste ensaio utilizou-se como líquido de imersão água mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira para a análise de comprimidos não revestidos (F. Bras. IV, 1988). Foram avaliados 6 comprimidos de cada laboratório, utilizando um desintegrador da marca NOVA ÉTICA (modelo 301 AC).

Determinação do teor de ativo: O teor de

atenolol nos comprimidos foi determinado através de espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta (UV), conforme preconizado na monografia de comprimidos de atenolol (BRITISH PHARMACOPEIA, 2000). Utilizou-se um espectrofotômetro SHIMADZU (modelo 1601 PC), metanol como solvente e detecção na região de 275 nm. Foi construída uma curva de calibração utilizando soluções de atenolol, substância química de referência, nas concentrações de 70,0 a 130,0 mg/L. As amostras foram preparadas da seguinte maneira: pesaram-se 10 comprimidos de cada produto, os quais foram triturados em gral até a obtenção de um pó fino. Preparou-se uma solução na concentração de 100 mg/L de ativo, utilizando metanol como solvente, e submeteu-se ao ultrassom por 15 minutos. As amostras foram filtradas e fez-se a leitura das absorbâncias em 275 nm, utilizando metanol como branco. Este procedimento foi realizado em triplicata. Calculou-se o teor de atenolol nas amostras avaliadas.

Determinação do tempo de dissolução: Para a realização deste ensaio utilizou-se um aparelho de dissolução da marca NOVA ÉTICA (modelo 299/6) e as seguintes condições experimentais: aparato 2 (pá), velocidade de agitação de 50 rpm e 900 mL de água destilada e desgaseificada como meio de dissolução, mantida a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. As amostras foram coletadas após 30 minutos e o fármaco dissolvido foi quantificado por espectrofotometria de absorção na região do UV, em 226 nm, utilizando água destilada como branco. Calculou-se a quantidade de atenolol dissolvida no meio de dissolução (Q), através de uma curva de calibração construída anteriormente. Este ensaio foi realizado com 6 comprimidos de cada produto avaliado.

Resultados

Nas Tabelas 1 a 5 estão descritos os resultados obtidos nos ensaios de peso médio, dureza, friabilidade, determinação do teor de ativo e tempo de dissolução das amostras analisadas.

No ensaio de desintegração dos comprimidos, todas as amostras analisadas se desintegraram dentro do tempo limite de 30 minutos estabelecido pela Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988), utilizando as condições descritas.

Tabela 1 - Resultados obtidos no ensaio de peso médio dos comprimidos de atenolol.

	AMOSTRAS						
	A	B	C	D	E	F	G
Peso médio (g)	0,208	0,138	0,204	0,202	0,189	0,187	0,202
σ (g)	0,001	0,003	0,001	0,002	0,003	0,002	0,002
CV (%)	0,69	2,27	0,32	1,09	1,44	1,23	0,78

σ : desvio padrão; CV: coeficiente de variação percentual.

Tabela 2: Resultados obtidos no ensaio de dureza dos comprimidos de atenolol.

	AMOSTRAS						
	A	B	C	D	E	F	G
Dureza média (Kgf)	6,2	4,4	5,2	6,3	3,55	3,55	6,7
σ (Kgf)	0,4	0,5	0,2	0,45	0,35	0,3	0,4
CV (%)	6,55	10,4	3,9	7,1	9,9	7,7	5,8

Tabela 3: Resultados obtidos no ensaio de friabilidade dos comprimidos de atenolol.

	AMOSTRAS						
	A	B	C	D	E	F	G
Perda de peso (%)	0,19	0,36	0,17	0,17	0,20	0,16	0,09

Tabela 4: Resultados obtidos na determinação do teor de atenolol nos comprimidos, através de espectrofotometria de absorção na região do UV.

	AMOSTRAS						
	A	B	C	D	E	F	G
Teor de atenolol (%)	104,2	110,0	100,1	100,4	97,2	91,7	105,6
σ (%)	7,8	0,6	4,9	1,2	4,8	0,6	6,1
CV (%)	7,5	0,5	4,8	1,2	4,9	0,7	5,8

Tabela 5: Resultados obtidos na determinação da quantidade de atenolol dissolvida no meio de dissolução (Q) após 30 minutos de ensaio.

	A	B	C	D	E	F	G
Q (%)	88,54	110,24	100,10	96,66	99,41	102,07	106,10
σ (%)	5,56	3,05	0,10	4,26	2,86	2,88	8,57
CV (%)	6,28	2,77	0,10	4,41	2,88	2,33	8,08

Discussão

Os ensaios de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução são ensaios recomendados nos compêndios oficiais (farmacopéias) para avaliação das características de qualidade de comprimidos. Os resultados obtidos são, então, comparados com os padrões descritos nas farmacopéias.

O ensaio de peso médio permite verificar se existe homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote. Aqueles que apresentarem pesos distintos podem possuir teores de ativo também distintos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000). Segundo a Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV, 1988) o limite de variação de peso permitido para comprimidos de até 80 mg é de $\pm 10,0\%$. Todas as amostras analisadas encontraram-se dentro do limite estabelecido.

Dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, sendo a dureza mínima aceitável de 3,0 Kgf, quando se utiliza equipamento de mola espiral (F. Bras. IV, 1988). Conforme se pode observar na Tabela 2, todas as amostras analisadas encontraram-se dentro do limite especificado para este ensaio.

A friabilidade é a falta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. Consideram-se aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso (F. Bras. IV, 1988). Conforme pode-se observar na Tabela 3, todas as amostras adquiridas apresentaram-se dentro do

limite estabelecido.

A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo do comprimido, salvo fragmentos de revestimento, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. No entanto, uma rápida desintegração da forma farmacêutica não significa que o fármaco será absorvido, pois ele deverá estar solubilizado no meio. O limite de tempo estabelecido para comprimidos não revestidos é de 30 minutos (F. Bras. IV, 1988). Utilizando as condições descritas, os comprimidos de todas as amostras analisadas se desintegraram dentro do tempo limite estabelecido.

Segundo a Farmacopéia Britânica (BP, 2000) e a Farmacopéia Americana (USP 24, 2000), comprimidos de atenolol devem possuir de 90 % a 110 % de teor de ativo. Conforme pode-se observar, todos os produtos analisados apresentaram teor de atenolol dentro dos limites especificados.

A determinação do tempo de dissolução consiste no tempo em que o fármaco leva para se dissolver nos líquidos do local da absorção (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000). Este ensaio é de extrema importância para avaliar a qualidade de formas farmacêuticas sólidas, uma vez que o fármaco necessita estar dissolvido nos fluidos biológicos para que possa ser absorvido (AULTON, 2005). As formas farmacêuticas sólidas de uso oral, a exemplo dos comprimidos, podem ser elaboradas utilizando-se diversos adjuvantes farmacotécnicos e podem ser produzidas através de processos que envolvam várias etapas. Estes fatores, muitas vezes,

podem afetar a dissolução do fármaco, comprometendo, desta forma, a sua absorção e, conseqüentemente, o efeito terapêutico esperado (STORPIRTIS et al., 2004). Sendo assim, torna-se evidente a importância da realização deste ensaio. Segundo a Farmacopéia Americana (USP 24, 2000) no mínimo 80 % do atenolol deve estar dissolvido no meio de dissolução no período de 30 minutos. Conforme pode-se observar na tabela 5, todas as amostras apresentaram-se dentro do limite estabelecido para o ensaio de dissolução.

Conclusão

De acordo com os resultados obtidos, pôde-se verificar que todas as amostras de comprimidos de atenolol analisadas no presente trabalho encontraram-se dentro das especificações estabelecidas para os mesmos, considerando os ensaios realizados. Desta forma, pode-se inferir que os comprimidos analisados neste estudo apresentam qualidade satisfatória para que possam ser utilizados pela população. Cabe ressaltar, ainda, a importância da realização de trabalhos semelhantes a este, os quais podem contribuir para desmistificar a propaganda negativa sobre a não eficácia dos medicamentos genéricos e similares.

Referências

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier, 2000. 568 p.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. São Paulo: Artmed, 2005. 677 p.

BRITISH Pharmacopeia. **London**: Her Majesty's Stationary Office, 2000.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Hipertensão. **Hipertensão arterial**: consumo de medicamentos é alto entre pessoas saudáveis. São Paulo: 2006.

CAIAFFA, M. C. et al. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução. **Revista Lecta**, v. 20, n. 1, p. 77-90, 2002.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FERRAZ, G. H. et al. Avaliação do perfil de dissolução de especialidades farmacêuticas contendo diclofenaco sódico sob a forma de comprimidos de liberação entérica. **Revista Ciênc. Farm.** v. 21, n. 2, p. 191-199, 2000.

FERRAZ, G. H.; CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. **Revista Farm. Bioquim. Univ. São Paulo**, v. 34, n. 2, p. 93-99, 1998.

GENNARO, A. R. **Remington**: the science and practice of pharmacy. 20. ed. Philadelphia: Daniel Limmer, 2000. 2077 p.

LACHMAN, L.; LIBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 505 p.

MIOTTO JUNIOR, S.; ADAMS, A. I. H. Avaliação de cápsulas de nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS). **Infarma**, v. 16, n. 1-2, p. 68-72, 2004.

SHARP, J. **Quality in the manufacture of medicines and other healthcare products**. London: Pharmaceutical Press, 2000. 516 p.

STORPIRTIS, S. et al. A Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases

técnicas e científicas. **Infarma**, v. 16, n. 9-10, p. 51-56, 2004.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000.

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S. M. D.; MENDEZ, A. S. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim – RS. **Rev. Bras. Farm.** v. 87, n. 2, p. 55-59, 2006.

Recebido em: 17/11/2006

Aceito em: 10/03/2007

Received on: 17/11/2006

Accepted on: 10/03/2007